

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG 1
PRODUKTRÆSUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine LEK 10 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid (svarende til 8,31 mg memantin).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Gul, oval, filmovertrukket tablet med delekærv på den ene side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af Alzheimers demens. Behandlingen bør kun påbegyndes, hvis patienten har en omsorgsperson til rådighed, som er villig til regelmæssigt at overvåge patientens lægemiddelindtagelse. Diagnosen skal stilles i henhold til gældende retningslinjer. Tolerance og dosering af memantin bør regelmæssigt vurderes, helst senest tre måneder efter behandlingsstart. Herefter bør den behandlingsmæssige fordel af memantin og patientens tolerabilitet regelmæssigt vurderes i henhold til gældende kliniske retningslinjer. Vedligeholdelsesbehandling kan fortsætte, så længe der er terapeutiske fordele, og patienten kan tåle memantinbehandling. Seponering bør overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt, eller hvis patienten ikke kan tåle behandlingen.

Dosering

Voksne

Dosistilpasning:

Den maksimale daglige dosis er 20 mg pr. dag. For at reducere risikoen for bivirkninger opnås vedligeholdelsesdosis ved en gradvis dosisøgning på 5 mg om ugen i de første 3 uger som følger:

1. uge (dag 1-7):

Patienten bør indtage en halv filmovertrukken 10 mg-tablet (5 mg) dagligt i 7 dage.

2. uge (dag 8-14):

Patienten bør indtage én filmovertrukken 10 mg-tablet (10 mg) dagligt i 7 dage.

3. uge (dag 15-21):

Patienten bør indtage halvanden filmovertrukne 10 mg-tabletter (15 mg) dagligt i 7 dage.

Fra 4. uge:

Patienten bør indtage to filmovertrukne 10 mg-tabletter (20 mg) dagligt i 7 dage.

Vedligeholdelsesdosis:

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg dagligt.

Særlige patientgrupper

Ældre

På baggrund af de kliniske studier er den anbefalede dosis til patienter over 65 år 20 mg dagligt (to 10 mg-tabletter én gang dagligt), som beskrevet ovenfor.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min) er dosisjustering ikke påkrævet. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-49 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag. Hvis 10 mg pr. dag er veltolereret efter mindst 7 dages behandling, kan dosis øges op til 20 mg pr. dag efter det almindelige dosistitreringsskema. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 5-29 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Klasse A og Child-Pugh Klasse B) er dosisjustering ikke nødvendig. Der foreligger ikke tilgængelige data om brug af memantine hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Administration af Memantine LEK til patienter med svært nedsat leverfunktion kan ikke anbefales.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Memantine LEK hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Memantine LEK er til oral brug.

Memantine LEK skal tages én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag. Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forsigtighed anbefales hos patienter, som lider af epilepsi, som tidligere har haft kramper, eller som er disponeret for epilepsi.

Samtidig brug af N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextromethorfan bør undgås. Disse aktive substanser påvirker det samme receptorsystem som memantin, og derfor kan bivirkninger (hovedsageligt relaterede til centralnervesystemet (CNS)) indtræffe hyppigere og være mere udtalte (se også under punkt 4.5).

Visse faktorer, der kan forhøje urin-pH (se under punkt 5.2), kan nødvendiggøre omhyggelig monitorering af patienten. Disse faktorer omfatter drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost, eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere. Urin-pH kan også forhøjes ved tilstande med renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinvejsinfektioner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske forsøg blev patienter med nyligt myokardieinfarkt, ubehandlet hjerteinsufficiens (NYHA klasse III-IV) eller ukontrolleret hypertension ekskluderet. Som et resultat heraf er der kun en begrænset mængde data til rådighed, og patienter med disse tilstande skal overvåges nøje.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den farmakologiske effekt af og virkningsmekanismen for memantin kan følgende interaktioner forekomme:

- Virkemåden antyder, at effekten af L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forstærkes ved samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten af barbiturater og neuroleptika kan blive reduceret. Samtidig administration af memantin og antispastika, dantrolen eller baklofen, kan modificere disses virkninger, og en dosisjustering kan være nødvendig.
- Samtidig brug af memantin og amantadin skal undgås på grund af risikoen for farmakotoksisk psykose. Begge aktive substanser er kemisk beslægtede NMDA-antagonister. Det samme kan gøre sig gældende for ketamin og dextromethorfan (se også under punkt 4.4). Der findes en publiceret kasuistik, der også viser en mulig risiko ved kombination af memantin og fenytoin.
- Andre aktive stoffer såsom cimetidin, ranitidin, procainamid, quinidin, quinon og nikotin, der bruger samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan muligvis også have interaktion med memantin, hvilket kan medføre en risiko for forhøjede plasmaniveauer.
- Der er mulighed for en reduktion i serumkoncentrationen af hydrochlorothiazid (HCT), når memantin administreres sammen med HCT eller sammen med kombinationspræparater med HCT.
- Efter markedsføringen er der rapporteret enkeltstående tilfælde af stigninger i international normalized ratio (INR) hos patienter i samtidig behandling med warfarin. Selvom der ikke er påvist nogen årsagssammenhæng, tilrådes nøje overvågning af protrombintid eller INR hos patienter i samtidig behandling med orale antikoagulantia.

Der sås ingen relevante interaktioner mellem de aktive stoffer i memantin og glyburid/metformin henholdsvis donepezil i enkeltdosis farmakokinetiske (PK)-studier hos yngre, raske forsøgspersoner.

Der sås ingen relevant virkning af memantin på galantamins farmakokinetik i en klinisk undersøgelse med yngre, raske frivillige forsøgspersoner.

Memantin hæmmede ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin indeholdende monooxygenase, epoxid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller begrænset mængde data fra brugen af memantin hos gravide kvinder. Dyrestudier antyder en potentiel mulighed for intrauterin væksthæmning ved eksponeringsniveauer, der er identiske med eller lidt højere end human eksponering (se under punkt 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Memantin må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om memantin udskilles i human modermælk, men i betragtning af stoffets lipofilitet forventes dette at være tilfældet. Kvinder, der tager memantin, bør ikke amme.

Fertilitet

Der er ikke registreret uønskede virkninger af memantin i forbindelse med ikke-kliniske fertilitetsstudier hos hanner og hunner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Moderat til svær Alzheimers sygdom nedsætter normalt evnen til at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner. Derudover har Memantine LEK mindre til moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene en maskine, hvorfor ambulante patienter skal gøres opmærksom på at være særligt forsigtige.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg med 1.784 patienter i behandling med memantin for mild til svær demens og med 1.595 patienter i placebobehandling adskilte den generelle incidensrate for bivirkninger med memantin sig ikke fra placebobehandlingen, og bivirkningerne var som regel milde til moderate. De bivirkninger, der forekom oftest og med en højere incidens i memantin-gruppen end i placebogruppen, var svimmelhed (hhv. 6,3% vs. 5,6%), hovedpine (5,2% vs. 3,9%), forstoppelse (4,6% vs. 2,6%), sløvhed (søvntrang) (3,4% vs. 2,2%) og hypertension (4,1% vs. 2,8%).

Tabuleret liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger i nedenstående tabel er indrapporteret i forbindelse med kliniske forsøg med memantin og efter markedsføring.

Bivirkningerne er opdelt efter organklasser med følgende betegnelser: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Svampeinfektioner
Immunsystemet	Almindelig	Lægemiddelhypersensitivitet
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	Sløvhed (søvntrang)
	Ikke almindelig	Forvirring
	Ikke almindelig	Hallucinationer ¹
	Ikke kendt	Psykotiske reaktioner ²
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
	Almindelig	Balanceforstyrrelser
	Ikke almindelig	Unormal gang
	Meget sjælden	Krampeanfald
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
	Ikke almindelig	Venetrombose/ tromboembolisme (blodpropper)
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Forstoppelse
	Ikke almindelig	Opkastning
	Ikke kendt	Betændelse i bugspytkirtlen ²
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet leverfunktionstest
	Ikke kendt	Hepatitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Træthed

¹Hallucinationer er hovedsageligt observeret hos patienter med svær Alzheimers sygdom.

²Enkeltstående tilfælde rapporteret efter markedsføringen.

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestillinger og selvmord. Efter markedsføringen er disse reaktioner rapporteret hos patienter i behandling med memantin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem, anført i bilag V.

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med overdosering fra kliniske studier og efter markedsføring.

Symptomer

Relativt store overdoseringer (hhv. 200 mg og 105 mg/dag i 3 dage) har været forbundet med symptomer på enten træthed, svaghed og/eller diarré eller ingen symptomer. Tilfælde af overdosering med doser under 140 mg eller ukendt dosis har patienterne haft symptomer fra centralnervesystemet (forvirring, døsigthed, sløvhed (søvntrang), svimmelhed, agitation, aggression, hallucinationer og gangforstyrrelser) og/eller fra mave-tarmkanalen (opkastning og diarré).

I det alvorligste tilfælde af overdosering overlevede patienten en oral indtagelse af i alt 2.000 mg memantin med virkninger på centralnervesystemet (koma i 10 dage og senere diplopi og agitation). Patienten fik symptomatisk behandling og plasmaferese. Patienten kom sig uden varige følgetilstande.

I et andet tilfælde med stor overdosis overlevede patienten også og kom sig. Patienten havde fået 400 mg memantin peroralt. Patienten havde symptomer fra centralnervesystemet såsom rastløshed, psykose, visuelle hallucinationer, pro-convulsiv aktivitet, søvntrang, sløvhed og bevidstløshed.

Ledelse/Behandling

I tilfælde af overdosering bør der anvendes symptomatisk behandling. Der findes ingen specifik modgift mod forgiftning eller overdosering. Der bør anvendes passende standardprocedurer for at fjerne det aktive stof, f.eks. ventrikeltømming, medicinsk kul (afbrydelse af potentiel enterohepatisk recirkulation), surgøring af urinen og forceret diurese.

Hvis der er tegn og symptomer på generel overstimulering af centralnervesystemet (CNS), skal det overvejes at give omhyggelig symptomatisk, klinisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika; andet antidemenspræparat, ATC-kode: N06DX01.

Ved neurodegenerativ demens er der meget der tyder på, at malfunction af den glutamaterge neurotransmission, i særdeleshed ved NMDA-receptorer, både medvirker til, at symptomerne kommer til udtryk, og at sygdommen forværrer.

Memantin er en ikke-kompetitiv, spændingsafhængig NMDA-receptorantagonist med moderat affinitet. Det modulerer virkningen af patologisk forhøjede toniske niveauer af glutamat, der kan medføre neuronal dysfunktion.

Kliniske studier

I en pivotal monoterapiundersøgelse med en patientpopulation, der led af moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet Mini mental state examination (MMSE)-score ved baseline på 3 – 14), indgik i alt 252 ambulante patienter. Undersøgelsen viste gavnlige effekt af memantinbehandlingen sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 6 måneder ("observed cases analysis" for Clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; SIB: $p=0,002$).

I en pivotal monoterapiundersøgelse med memantin til behandling af mild til moderat Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score ved baseline på 10 – 22) indgik 403 patienter. Hos patienterne behandlet med memantin sås en statistisk signifikant bedre effekt end hos patienterne behandlet med placebo på de primære effektmål: *Alzheimer's disease assessment scale* (ADAS-cog) ($p=0,003$) og CIBIC-plus ($p=0,004$) i uge 24 (*Last observation carried forward* (LOCF)). I en anden monoterapiundersøgelse med mild til moderat Alzheimers sygdom blev i alt 470 patienter randomiseret (samlet MMSE-score ved baseline 11 – 23). I den prospektivt definerede primære analyse opnåedes der ikke statistisk signifikans på det primære effektmål i uge 24.

En metaanalyse af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score < 20) fra de seks fase III, placebokontrollerede undersøgelser af 6 måneders varighed (inkl. monoterapiundersøgelser og undersøgelser med patienter behandlet med fastdosis acetylkolinesterasehæmmere) viste, at memantin havde en statistisk signifikant effekt på de kognitive, globale og funktionelle domæner. Når patienterne havde fået konstateret en samtidig forværring i alle tre domæner, viste resultaterne en statistisk signifikant effekt af memantin hvad angår forebyggelse af forværring, eftersom dobbelt så mange placebobehandlede patienter som memantinbehandlede patienter frembød forværring i alle tre domæner (21% vs. 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Memantin har en absolut biotilgængelighed på ca. 100%. t_{max} er mellem 3 og 8 timer. Der er ikke noget der tyder på, at føde påvirker absorptionen af memantin.

Distribution

Daglige doser på 20 mg giver steady-state-plasmakoncentrationer for memantin på mellem 70 og 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) med store interindividuelle variationer. Ved indgivelse af daglige doser på 5 til 30 mg udregnedes en gennemsnitlig (cerebrospinalvæske) CSF/serumværdi på 0,52. Distributionsvolumen er ca. 10 l/kg. Omkring 45% af memantin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Hos mennesket er ca. 80% af det cirkulerende memantin-relaterede materiale til stede som modersubstans. Humane hovedmetabolitter er N-3,5-dimethyl-gludantan, den isomeriske blanding af 4- og 6-hydroxy-memantin og 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen af disse metabolitter udviser NMDA-antagonistisk aktivitet. *In vitro* er der ikke fundet nogen cytokrom P450-metabolisme.

I et studie med peroral indgivelse af 14 C-memantin blev gennemsnitligt 84% af dosis udskilt inden for 20 dage, mere end 99% blev udskilt via nyrene.

Elimination

Memantin har en monoeksponentiel elimination med en terminal $t_{1/2}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige forsøgspersoner med normal nyrefunktion er den totale clearance (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m², og en del af den totale renale clearance opnås ved tubulær sekretion.

Omsætningen i nyrene involverer også tubulær reabsorption, der sandsynligvis medieres af katione transportproteiner. Den renale eliminationsrate for memantin kan, under alkaliske urinforhold,

reduceres med en faktor på 7 til 9 (se under punkt 4.4). Alkalisering af urin kan skyldes drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere.

Dosislinearitet

Studier hos frivillige forsøgspersoner har vist en lineær farmakokinetik i doser mellem 10 og 40 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en dosis af memantin på 20 mg pr. dag svarer CSF-niveauerne til k_i -værdien (k_i = hæmningsfaktor) for memantin, som er 0,5 μ mol i den humane frontale cortex.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I kortidsstudier på rotter har memantin ligesom andre NMDA-antagonister kun induceret neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-læsioner) efter doser, der medfører meget høje maksimale serumkoncentrationer. Ataksi og andre prækliniske tegn er indtruffet før vakuolisering og nekrose. Da virkningerne hverken er blevet observeret i langtidsstudier hos gnavere eller hos ikke-gnavere, er den kliniske relevans af disse observationer ukendt.

I toksicitetsstudier med gentagen dosis var der modstridende observationer af okulære forandringer hos gnavere og hunde, men ikke hos aber. Specifikke oftalmoskopiske undersøgelser i kliniske studier med memantin afslørede ingen okulære forandringer.

Fosfolipidose i pulmonale makrofager på grund af akkumulation af memantin i lysosomer blev observeret hos gnavere. Denne virkning kendes fra andre aktive stoffer med kationiske amfifile egenskaber. Der er en mulig sammenhæng mellem denne akkumulation og den vakuolisering, der observeredes i lunger. Denne virkning blev kun observeret ved høje doser hos gnavere. Den kliniske relevans af disse observationer er ukendt.

Der er ikke observeret nogen genotoksicitet efter afprøvning af memantin ved standardundersøgelser. Der var ingen tegn på karcinogenicitet i livstidsstudier på rotter og mus. Memantin var ikke teratogent hos rotter og kaniner, selv ved maternale toksiske doser, og der blev ikke noteret nogen bivirkninger af memantin i forbindelse med fertilitet. Hos rotter noteredes en føtal vækstreduktion ved eksponeringsniveauer, der var identiske med eller lidt højere end ved human eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosematrik
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Talcum
Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC/PVDC-blisterkort i æsker, som indeholder 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 og 112 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grækenland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/13/826 /001
EU/1/13/826 /002
EU/1/13/826 /003
EU/1/13/826 /004
EU/1/13/826 /005
EU/1/13/826 /006
EU/1/13/826 /012
EU/1/13/826 /013
EU/1/13/826 /014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 April 2013
Dato for seneste genregistrering: 08 januar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine LEK 20 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid svarende til 16,62 mg memantin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Svagt røde oval, filmovertrukket tablet med delekærv på den ene side.

Delekærven er ikke at kunne brække tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af Alzheimers demens. Behandlingen bør kun påbegyndes, hvis patienten har en omsorgsperson til rådighed, som er villig til regelmæssigt at overvåge patientens lægemiddelindtagelse. Diagnosen skal stilles i henhold til gældende retningslinjer. Tolerance og dosering af memantin bør regelmæssigt vurderes, helst senest tre måneder efter behandlingsstart. Herefter bør den behandlingsmæssige fordel af memantin og patientens tolerabilitet regelmæssigt vurderes i henhold til gældende kliniske retningslinjer. Vedligeholdelsesbehandling kan fortsætte, så længe der er terapeutiske fordele, og patienten kan tåle memantinbehandlingen. Seponering bør overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt, eller hvis patienten ikke kan tåle behandlingen.

Dosering

Voksne

Dosistilpasning:

Den anbefalede startdosis er 5 mg dagligt, som gradvist forøges, som nedenfor angivet, over de første 4 ugers behandling, for at opnå den anbefalede vedligeholdelsesdosis:

1. uge (dag 1-7):

Patienten bør indtage en filmovertrukken 5 mg-tablet dagligt i 7 dage.

2. uge (dag 8-14):

Patienten bør indtage en filmovertrukken 10 mg-tablet dagligt i 7 dage.

3. uge (dag 15-21):

Patienten bør indtage en filmovertrukken 15 mg-tablet dagligt i 7 dage.

Fra 4. uge (dag 22-28):

Patienten bør indtage en filmovertrukken 20 mg-tablet dagligt i 7 dage.

Den maksimale daglige dosis er 20 mg pr. dag.

Vedligeholdelsesdosis:

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 20 mg dagligt.

Særlige patientgrupper

Ældre

På baggrund af de kliniske studier er den anbefalede dosis til patienter over 65 år 20 mg pr. dag (20 mg en gang dagligt), som beskrevet ovenfor.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min) er dosisjustering ikke påkrævet. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-49 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag. Hvis 10 mg pr. dag er veltolereret efter mindst 7 dages behandling, kan dosis øges op til 20 mg pr. dag efter det almindelige dosistitreringsskema. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 5-29 ml/min) er daglig dosis 10 mg pr. dag.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Klasse A og Child-Pugh Klasse B) er dosisjustering ikke nødvendig. Der foreligger ikke tilgængelige data om brug af memantin hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Administration af Memantine LEK til patienter med svært nedsat leverfunktion kan ikke anbefalese.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Memantine LEK hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Memantine LEK er til oral brug.

Memantine LEK skal tages én gang dagligt på samme tidspunkt hver dag. Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forsigtighed anbefales hos patienter, som lider af epilepsi, som tidligere har haft kramper, eller som er disponeret for epilepsi.

Samtidig brug af N-metyl-D-aspartat(NMDA)-antagonister såsom amantadin, ketamin eller dextromethorfan bør undgås. Disse aktive substanser påvirker det samme receptorsystem som memantin, og derfor kan bivirkninger (hovedsageligt relaterede til centralnervesystemet (CNS)) indtræffe hyppigere og være mere udtalte (se også under punkt 4.5).

Visse faktorer, der kan forhøje urin-pH (se under punkt 5.2), kan nødvendiggøre omhyggelig monitorering af patienten. Disse faktorer omfatter drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost, eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere. Urin-pH kan også forhøjes ved tilstande med renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinvejsinfektioner med *Proteus bacteria*.

I de fleste kliniske forsøg blev patienter med nyligt myokardieinfarkt, ubehandlet hjerteinsufficiens (NYHA klasse III-IV) eller ukontrolleret hypertension ekskluderet. Som et resultat heraf er der kun en begrænset mængde data til rådighed, og patienter med disse tilstande skal overvåges nøje.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den farmakologiske effekt af og virkningsmekanismen for memantin kan følgende interaktioner forekomme:

- Virkemåden antyder, at effekten af L-dopa, dopaminerge agonister og antikolinergika kan forstærkes ved samtidig behandling med NMDA-antagonister såsom memantin. Effekten af barbiturater og neuroleptika kan blive reduceret. Samtidig administration af memantin og antispastika, dantrolen eller baklofen, kan modificere disses virkninger, og en dosisjustering kan være nødvendig.
- Samtidig brug af memantin og amantadin skal undgås på grund af risikoen for farmakotoksisk psykose. Begge aktive substanser er kemisk beslægtede NMDA-antagonister. Det samme kan gøre sig gældende for ketamin og dextromethorfan (se også under punkt 4.4). Der findes en publiceret kasuistik, der også viser en mulig risiko ved kombination af memantin og fenytoin.
- Andre aktive stoffer såsom cimetidin, ranitidin, procainamid, quinidin, quinin og nikotin, der bruger samme renale kationiske transportsystem som amantadin, kan muligvis også have interaktion med memantin, hvilket kan medføre en risiko for forhøjede plasmaniveauer.
- Der er mulighed for en reduktion i serumkoncentrationen af hydrochlorothiazid (HCT), når memantin administreres sammen med HCT eller sammen med kombinationspræparater med HCT.
- Efter markedsføringen er der rapporteret enkeltstående tilfælde af stigninger i international normalized ratio (INR) hos patienter i samtidig behandling med warfarin. Selvom der ikke er påvist nogen årsagssammenhæng, tilrådes nøje overvågning af protrombintid eller INR hos patienter i samtidig behandling med orale antikoagulantia.

Der sås ingen relevante interaktioner mellem de aktive stoffer i memantin og glyburid/metformin henholdsvis donepezil i enkeltdosis farmakokinetiske (PK)-studier hos yngre, raske forsøgspersoner.

Der sås ingen relevant virkning af memantin på galantamins farmakokinetik i en klinisk undersøgelse med yngre, raske frivillige forsøgspersoner.

Memantin hæmmede ikke CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin indeholdende monooxygenase, epoxid hydrolase eller sulfatering *in vitro*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller begrænset mængde data fra brugen af memantin hos gravide kvinder. Dyrestudier antyder en potentiel mulighed for intrauterin væksthæmning ved eksponeringsniveauer, der er identiske med eller lidt højere end human eksponering (se under punkt 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Memantin må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om memantin udskilles i human modermælk, men i betragtning af stoffets lipofilitet forventes dette at være tilfældet. Kvinder, der tager memantin, bør ikke amme.

Fertilitet

Der er ikke registreret uønskede virkninger af memantin i forbindelse med ikke-kliniske fertilitetsstudier hos hanner og hunner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Moderat til svær Alzheimers sygdom nedsætter normalt evnen til at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner. Derudover har Memantine LEK mindre til moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene en maskine, hvorfor ambulante patienter skal gøres opmærksom på at være særligt forsigtige.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg med 1.784 patienter i behandling med memantin for mild til svær demens og med 1.595 patienter i placebobehandling adskilte den generelle incidensrate for bivirkninger med memantin sig ikke fra placebobehandlingen, og bivirkningerne var som regel milde til moderate. De bivirkninger, der forekom oftest og med en højere incidens i memantin-gruppen end i placebogruppen, var svimmelhed (hhv. 6,3% vs. 5,6%), hovedpine (5,2% vs. 3,9%), forstoppelse (4,6% vs. 2,6%), sløvhed (søvntrang) (3,4% vs. 2,2%) og hypertension (4,1% vs. 2,8%).

Tabuleret liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger i nedenstående tabel er indrapporteret i forbindelse med kliniske forsøg med memantin og efter markedsføring.

Bivirkningerne er opdelt efter organklassesystem med følgende betegnelser: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Svampeinfektioner
Immunsystemet	Almindelig	Lægemiddelhypersensitivitet
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Sløvhed (søvntrang)
	Ikke almindelig	Forvirring
	Ikke almindelig	Hallucinationer ¹
	Ikke kendt	Psykotiske reaktioner ²
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
	Almindelig	Balanceforstyrrelser
	Ikke almindelig	Unormal gang
	Meget sjælden	Krampeanfald
Hjerte	Ikke almindelig	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
	Ikke almindelig	Venetrombose/ tromboembolisme (blodpropper)
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Forstoppelse
	Ikke almindelig	Opkastning
	Ikke kendt	Betændelse i bugspytkirtlen ²
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet leverfunktionstest
	Ikke kendt	Hepatitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Træthed

¹Hallucinationer er hovedsageligt observeret hos patienter med svær Alzheimers sygdom.

²Enkeltstående tilfælde rapporteret efter markedsføringen.

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestilling og selvmord. Efter markedsføringen er disse reaktioner rapporteret hos patienter i behandling med memantin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem, anført i bilag V.

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med overdosering fra kliniske studier og efter markedsføring.

Symptomer

Relativt store overdoseringer (hhv. 200 mg og 105 mg/dag i 3 dage) har været forbundet med symptomer på enten træthed, svaghed og/eller diarré eller ingen symptomer. I tilfælde af overdosering med doser under 140 mg eller ukendt dosis har patienterne haft symptomer fra centralnervesystemet (forvirring, døsigheid, sløvhed (søvntrang), svimmelhed, agitation, aggression, hallucinationer og gangforstyrrelser) og/eller fra mave-tarmkanalen (opkastning og diarré).

I det alvorligste tilfælde af overdosering overlevede patienten en oral indtagelse af i alt 2.000 mg memantin med virkninger på centralnervesystemet (koma i 10 dage og senere diplopi og agitation). Patienten fik symptomatisk behandling og plasmaferese. Patienten kom sig uden varige følgetilstande.

I et andet tilfælde med stor overdosis overlevede patienten også og kom sig. Patienten havde fået 400 mg memantin peroralt. Patienten havde symptomer fra centralnervesystemet såsom rastløshed, psykose, visuelle hallucinationer, pro-konvulsiv aktivitet, søvntrang, sløvhed og bevidstløshed.

Behandling

I tilfælde af overdosering bør der anvendes symptomatisk behandling. Der findes ingen specifik modgift mod forgiftning eller overdosering. Der bør anvendes passende standardprocedurer for at fjerne det aktive stof, f.eks. ventrikeltømmning, medicinsk kul (afbrydelse af potentiel enterohepatisk recirkulation), surgøring af urinen og forceret diurese.

Hvis der er tegn og symptomer på generel overstimulering af centralnervesystemet (CNS), skal det overvejes at give omhyggelig symptomatisk, klinisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika; andet antidemenspræparat, ATC-kode: N06DX01.

Ved neurodegenerativ demens er der meget der tyder på, at malfunktion af den glutamaterge neurotransmission, i særdeleshed ved NMDA-receptorer, både medvirker til, at symptomerne kommer til udtryk, og at sygdommen forværres.

Memantin er en ikke-kompetitiv, spændingsafhængig NMDA-receptorantagonist med moderat affinitet. Det modulerer virkningen af patologisk forhøjede toniske niveauer af glutamat, der kan medføre neuronal dysfunktion.

Kliniske studier

I en pivotal monoterapiundersøgelse med en patientpopulation, der led af moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet Mini mental state examination (MMSE)-score ved baseline på 3 – 14), indgik

i alt 252 ambulante patienter. Undersøgelsen viste en gavnlig effekt af memantinbehandlingen sammenlignet med placebo over en behandlingsperiode på 6 måneder ("observed cases analysis" for Clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; SIB: $p=0,002$).

I en pivotal monoterapiundersøgelse med memantin til behandling af mild til moderat Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score ved baseline på 10 – 22) indgik 403 patienter. Hos patienterne behandlet med memantin sås en statistisk signifikant bedre effekt end hos patienterne behandlet med placebo på de primære effektmål: *Alzheimer's disease assessment scale* (ADAS-cog) ($p=0,003$) og CIBIC-plus ($p=0,004$) i uge 24 (*Last observation carried forward* (LOCF)). I en anden monoterapiundersøgelse med mild til moderat Alzheimers sygdom blev i alt 470 patienter randomiseret (samlet MMSE-score ved baseline 11 – 23). I den prospektivt definerede primære analyse opnåedes der ikke statistisk signifikans på det primære effektmål i uge 24.

En metaanalyse af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom (med en samlet MMSE-score < 20) fra de seks fase III, placebokontrollerede undersøgelser af 6 måneders varighed (inkl. monoterapiundersøgelser og undersøgelser med patienter behandlet med fastdosis acetylcholinesterasehæmmere) viste, at memantin havde en statistisk signifikant effekt på de kognitive, globale og funktionelle domæner. Når patienterne havde fået konstateret en samtidig forværring i alle tre domæner, viste resultaterne en statistisk signifikant effekt af memantin hvad angår forebyggelse af forværring, eftersom dobbelt så mange placebobehandlede patienter som memantinbehandlede patienter frembød forværring i alle tre domæner (21% vs. 11%, $p<0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Memantin har en absolut biotilgængelighed på ca. 100%. t_{max} er mellem 3 og 8 timer. Der er ikke noget der tyder på, at føde påvirker absorptionen af memantin.

Distribution

Daglige doser på 20 mg giver steady-state-plasmakoncentrationer for memantin på mellem 70 og 150 ng/ml (0,5 - 1 μ mol) med store interindividuelle variationer. Ved indgivelse af daglige doser på 5 til 30 mg udregnedes en gennemsnitlig (cerebrospinalvæske) CSF/serumværdi på 0,52. Distributionsvolumen er ca. 10 l/kg. Omkring 45% af memantin bindes til plasmaproteiner.

Biotransformation

Hos mennesket er ca. 80% af det cirkulerende memantin-relaterede materiale til stede som modersubstans. Humane hovedmetabolitter er N-3,5-dimethyl-gludantan, den isomeriske blanding af 4- og 6-hydroxy-memantin og 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Ingen af disse metabolitter udviser NMDA-antagonistisk aktivitet. *In vitro* er der ikke fundet nogen cytokrom P450-metabolisme.

I et studie med peroral indgivelse af 14 C-memantin blev gennemsnitligt 84% af dosis udskilt inden for 20 dage, mere end 99% blev udskilt via nyrerne.

Elimination

Memantin har en monoeksponentiel elimination med en terminal $t_{1/2}$ på 60 til 100 timer. Hos frivillige forsøgspersoner med normal nyrefunktion er den totale clearance (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m², og en del af den totale renale clearance opnås ved tubulær sekretion.

Omsætningen i nyrerne involverer også tubulær reabsorption, der sandsynligvis medieres af katione transportproteiner. Den renale eliminationsrate for memantin kan, under alkaliske urinforhold, reduceres med en faktor på 7 til 9 (se under punkt 4.4). Alkalisering af urin kan skyldes drastiske ændringer i kosten, f.eks. fra en kødholdig til en vegetarisk kost eller fra en kraftig indtagelse af alkaliserende buffere.

Dosislinearitet

Studier hos frivillige forsøgspersoner har vist en lineær farmakokinetik i doser mellem 10 og 40 mg.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved en dosis af memantin på 20 mg pr. dag svarer CSF-niveauerne til k_i -værdien (k_i = hæmningsfaktor) for memantin, som er 0,5 μ mol i den humane frontale cortex.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I kortidsstudier på rotter har memantin ligesom andre NMDA-antagonister kun induceret neuronal vakuolisering og nekrose (Olney-læsioner) efter doser, der medfører meget høje maksimale serumkoncentrationer. Ataksi og andre prækliniske tegn er indtruffet før vakuolisering og nekrose. Da virkningerne hverken er blevet observeret i langtidsstudier hos gnavere eller hos ikke-gnavere, er den kliniske relevans af disse observationer ukendt.

I toksicitetsstudier med gentagen dosis var der modstridende observationer af okulære forandringer hos gnavere og hunde, men ikke hos aber. Specifikke oftalmoskopiske undersøgelser i kliniske studier med memantin afslørede ingen okulære forandringer.

Fosfolipidose i pulmonale makrofager på grund af akkumulation af memantin i lysosomer blev observeret hos gnavere. Denne virkning kendes fra andre aktive stoffer med kationiske amfile egenskaber. Der er en mulig sammenhæng mellem denne akkumulation og den vakuolisering, der observeredes i lunger. Denne virkning blev kun observeret ved høje doser hos gnavere. Den kliniske relevans af disse observationer er ukendt.

Der er ikke observeret nogen genotoksicitet efter afprøvning af memantin ved standardundersøgelser. Der var ingen tegn på karcinogenicitet i livstidsstudier på rotter og mus. Memantin var ikke teratogent hos rotter og kaniner, selv ved maternale toksiske doser, og der blev ikke noteret nogen bivirkninger af memantin i forbindelse med fertilitet. Hos rotter noteredes en føtal vækstreduktion ved eksponeringsniveauer, der var identiske med eller lidt højere end ved human eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosematrik
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Talcum
Gul jernoxid (E 172)
Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC/PVDC-blisterkort i æsker, som indeholder 28, 30, 42, 56, 98 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grækenland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/13/826 /007
EU/1/13/826 /008
EU/1/13/826 /009
EU/1/13/826 /010
EU/1/13/826 /011
EU/1/13/826 /015

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 April 2013
Dato for seneste genregistrering: 08 januar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana
Slovenien

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture
Block No 5
EL-69300 Rodopi
Grækenland

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grækenland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER FOR ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som er fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/ EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Memantine LEK 10 mg filmovertrukne tabletter
memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid svarende til 8,31 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter.
28 filmovertrukne tabletter.
30 filmovertrukne tabletter.
42 filmovertrukne tabletter.
50 filmovertrukne tabletter.
56 filmovertrukne tabletter.
60 filmovertrukne tabletter.
98 filmovertrukne tabletter.
100 filmovertrukne tabletter.
112 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grækenland
Tel.: +30 210 66 65 067
Email: info@pharmathen.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/826 /001 28 filmovertukne tabletter
EU/1/13/826 /002 30 filmovertukne tabletter
EU/1/13/826 /003 42 filmovertukne tabletter
EU/1/13/826 /004 50 filmovertukne tabletter
EU/1/13/826 /005 56 filmovertukne tabletter
EU/1/13/826 /006 60 filmovertukne tabletter
EU/1/13/826 /012 98 filmovertukne tabletter
EU/1/13/826 /013 100 filmovertukne tabletter
EU/1/13/826 /014 112 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Memantine LEK 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER TIL TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine LEK 10 mg filmovertrukne tabletter
memantinhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmathen S.A.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. Andet

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Memantine LEK 20 mg filmovertukne tabletter.
memantinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid svarende til 16,62 mg memantin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter.
30 filmovertukne tabletter.
42 filmovertukne tabletter.
56 filmovertukne tabletter.
98 filmovertukne tabletter.
100 filmovertukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grækenland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/826 /007 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/826 /008 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/826 /009 42 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/826 /010 56 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/826 /011 98 filmovertrukne tabletter
EU/1/13/826 /015 100 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Memantine LEK 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER TIL TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Memantine LEK 20 mg filmovertrukne tabletter
memantinhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmathen S.A

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Memantine LEK 10 mg filmoovertrukne tabletter

Memantine LEK 20 mg filmoovertrukne tabletter

memantinhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Memantine LEK til Dem personligt. Lad derfor være med at give Memantine LEK til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Memantine LEK
3. Sådan skal De tage Memantine LEK
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvordan virker Memantine LEK?

Memantine LEK indeholder det aktive stof memantinhydrochlorid.

Memantine LEK tilhører gruppen af medicin kaldet antidemensmedicin (medicin til behandling af demens).

Hukommelsestab ved Alzheimers sygdom skyldes en forstyrrelse af signalstoffer i hjernen. Hjernen indeholder såkaldte NMDA-receptorer, der er involveret i overførslen af nervesignaler, som er vigtige for indlæring og hukommelse. Memantine LEK hører til en gruppe af medicin kaldet N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptor-antagonister. Memantine LEK indvirker på disse NMDA-receptorer og forbedrer overførslen af nervesignaler samt hukommelsen.

Hvad anvendes Memantine LEK til?

Memantine LEK anvendes til behandling af voksne patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Memantine lek

Tag ikke Memantine LEK

- hvis De er allergisk over for memantinhydrochlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Memantine LEK

- hvis De tidligere har haft epileptiske anfald
- hvis De for nylig har haft en blodprop i hjertet (myokardieinfarkt), eller hvis De lider af dårligt hjerte eller ukontrolleret forhøjet blodtryk (hypertension).

I disse situationer bør behandlingen overvåges nøje, og den kliniske gavn af Memantine LEK skal regelmæssigt vurderes af Deres læge.

Hvis De har nedsat nyrefunktion (nyreproblemer), bør Deres læge nøje overvåge Deres nyrefunktion og om nødvendigt tilpasse memantin-dosis derefter.

Samtidig brug af medicin ved navn amantadin (til behandling af Parkinsons sygdom), ketamin (et middel, der anvendes til bedøvelse), dextromethorfan (anvendes generelt til behandling af hoste) og andre NMDA-antagonister bør undgås.

Børn og teenagere

Memantine LEK anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Memantine LEK

Fortæl altid lægen eller på apoteketspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

I særdeleshed kan Memantine LEK ændre virkningen af følgende medicin, og lægen kan derfor være nødt til at ændre doseringen:

- amantadin, ketamin, dextromethorfan
- dantrolen, baklofen
- cimetidin, ranitidin,
- procainamid, quinidin, quinin,
- nikotin
- hydrochlorothiazid (eller en hvilken som helst kombination med hydrochlorothiazid
- antikolinergika (stoffer, der generelt bruges til behandling af lidelser i bevægeapparatet eller tarmkrampe)
- antikonvulsiva (stoffer, der bruges til at forebygge og afhjælpe krampeanfald)
- barbiturater (stoffer, der generelt bruges som sovemidler)
- dopaminerge agonister (stoffer såsom L-dopa, bromokriptin)
- neuroleptika (stoffer, der bruges til behandling af sindslidelser)
- orale antikoagulantia

Hvis De kommer på hospitalet, skal De sige til lægen, at De får Memantine LEK.

Brug af Memantine LEK sammen med mad og drikke

De bør informere Deres læge, hvis De for nylig har ændret eller har i sinde at ændre Deres kost væsentligt (f.eks. fra en normal kost til en streng vegetarisk kost), eller hvis De lider af tilstande med renal tubulær acidose (RTA, overskud af syredannende stoffer i blodet på grund af nedsat nyrefunktion) eller alvorlige infektioner i urinvejen (som urinen udskilles igennem), da Deres læge i så fald kan være nødt til at justere dosis af Deres medicin.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apoteket til råds, før De tager dette lægemiddel.

Graviditet

Memantine LEK bør normalt ikke bruges til gravide kvinder.

Amning

Kvinder, der tager Memantine LEK, bør ikke amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Deres læge vil give Dem besked på, om Deres sygdom tillader, at De uden risiko kan køre bil og betjene maskiner. Derudover kan Memantine LEK påvirke Deres reaktionsevne, så det ikke er hensigtsmæssigt at køre bil eller betjene maskiner.

Memantine LEK indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Memantine LEK

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis Den anbefalede dosis af Memantine LEK til voksne og til ældre patienter er 20 mg en gang om dagen. For at mindske risikoen for bivirkninger opnås denne dosis gradvist ud fra følgende daglige behandlingsskema:

1. uge	En halv tablet à 10 mg
2. uge	En tablet à 10 mg
3. uge	Halvanden tablet à 10 mg
4. uge og derefter	To tabletter à 10 mg eller en 20mg tablet én gang dagligt

Den normale startdosis er en halv tablet på 10 mg en gang om dagen (1 x 5 mg) i den første uge. Denne øges til en tablet på 10 mg en gang om dagen (1 x 10 mg) i den anden uge og til 1 og en halv tablet på 10 mg en gang om dagen i den tredje uge. Fra den fjerde uge er den normale dosis 2 tabletter en gang om dagen (1 x 20 mg).

Dosis til patienter med nedsat nyrefunktion

Hvis De har nedsat nyrefunktion, afgør Deres læge, hvilken dosis der passer til Deres tilstand. I så fald bør Deres læge overvåge Deres nyrefunktion regelmæssigt.

Administration

Memantine LEK bør indtages gennem munden én gang dagligt. For at opnå størst mulig virkning af tabletterne bør de tages regelmæssigt hver dag på samme tidspunkt af dagen. Tabletterne bør synkes sammen med noget vand. Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltider.

Behandlingens varighed

Bliv ved med at tage Memantine LEK, så længe De har gavn af det. Deres læge bør regelmæssigt vurdere Deres behandling.

Hvis De har taget for meget Memantine LEK

- Generelt bør indtagelse af for meget Memantine LEK ikke være skadeligt for Dem. De kan opleve forøgede symptomer, som beskrevet i punkt 4 "Bivirkninger".
- Hvis De tager en stor overdosis af Memantine LEK, skal De søge læge, da De kan have behov for medicinsk behandling.

Hvis De har glemt at tage Memantine LEK

- Hvis De har glemt at tage Deres dosis af Memantine LEK, skal De vente og tage Deres næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De har yderligere spørgsmål angående anvendelsen af dette produkt, skal De spørge lægen eller på apoteket.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Generelt er de observerede bivirkninger milde til moderate.

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine, stærk søvnighed, forstoppelse, forhøjede værdier ved leverfunktionsprøver, svimmelhed, balanceforstyrrelser, kortåndethed, forhøjet blodtryk og overfølsomhed over for medicinen

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- Træthed, svampeinfektioner, forvirring, hallucinationer, opkastning, unormal gang, hjertesvigt og blodprop i en blodåre (vene)

Meget sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 10 000 personer):

- Krampeanfald

Ikke kendte (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse (hepatitis) og psykotiske reaktioner

Alzheimers sygdom er blevet sat i forbindelse med depression, selvmordsforestilling og selvmord. Disse følger er blevet set hos patienter i behandling med memantin.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#), der er anført i [Appendiks V*](#). Ved at rapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteret efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffemedicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Memantine LEK indeholder:

- Aktivt stof: Memantinhydrochlorid.
Hver 10mg tablet indeholder 10 mg memantinhydrochlorid (svarende til 8,31 mg memantin).
Hver 20mg tablet indeholder 20 mg memantinhydrochlorid (svarende til 16,62 mg memantin).
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: MikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, kolloid vandfri silica og magnesiumstearat.

10mg:

Tabletovertræk: Polyvinylalkohol , macrogol 3350, titandioxid (E 171), talcum, gul jernoxid (E 172)

20mg:

Tabletovertræk: Polyvinylalkohol , macrogol 3350, titandioxid (E 171), talcum, gul jernoxid (E 172, rød jernoxid (E 172)

Memantine LEK udseende og pakningsstørrelse

Memantine LEK 10mg filmovertrukne tabletter er gul, oval, filmovertrukket tablet med delekærv på den ene side. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Memantine LEK 20mg filmovertrukne tabletter er svagt røde oval, filmovertrukket tablet med delekærv på den ene side. Delekærven er ikke at kunne brække tabletten.

Memantine LEK 10mg filmovertrukne tabletter fås i aluminium/PVC/PVDC-blisterkort i æsker, som indeholder 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 og 112 filmovertrukne tabletter. Memantine LEK 20mg filmovertrukne tabletter fås i aluminium/PVC/PVDC-blisterkort i æsker, som indeholder 28, 30, 42, 56, 98 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Grækenland

Fremstiller

Pharmathen S.A , 6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki, Greece eller

Pharmathen International S.A., Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Grækenland eller

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenien

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Memantine LEK, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sandoz n.v./s.a.

Tél/Tel: +32 2 722 97 81

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: + 370 5 2636 037

България

Sandoz d.d Representative office

Тел.: + 359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz n.v./s.a.

Tel: + 32 2 722 97 81

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: + +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: + 36 1 430 2896

Danmark

Sandoz A/S

Tel: + 45 6395 1000

Malta

Cherubino LTD

Tel: + 356 21 343 270

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 08024 902-4513

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: + 31 (0)36 5241600

Eesti**Norge**

Sandoz d.d. Estonia
Tel: + 372 6652405

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceuticals Med SA
800 110 0333 (χωρίς χρέωση) / +30-210-
8194280

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: + 34 91 740 12 92

France

Sandoz
+33 1 49 64 48 21

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

ROWEX LTD
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: + 39 02 96 54 3483

Κύπρος

P.T.Hadjigeorgiou Co Ltd
Τηλ: + 357 – 25372425

Latvija

Sandoz d.d. representative office Latvia.
Tel: + 371 6789 2006

Sandoz A/S
Tlf: + 45 6395 1000

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: + 43 5338 200

Polska

Lek S.A.
Tel.: + 48 /22/ 549 15 43, +48 /22/ 549 07 24

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: + 351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL Romania
Tel: + 40 21 407 51 83

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Tel: + 386 1 580 3327

Slovenská republika

Sandoz d.d. organizacna zlozka
Tel: + 421-2/48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: + 45 6395 1000

Sverige

Sandoz A/S
Tel: + 45 6395 1000

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: + 44 1276 698020

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.